

vidéo

audio

images

liens

Didier
Bouhassira*

Avenir de la prise en charge de la douleur chronique

Moins de la moitié des patients ayant une douleur chronique sont soulagés. Ce défi implique la mise au point de nouveaux traitements médicamenteux ou non médicamenteux, ainsi qu'une meilleure définition des indications thérapeutiques prenant en compte l'hétérogénéité des syndromes douloureux afin de proposer une prise en charge véritablement individualisée.

Ce qui est nouveau

Des nouveaux traitements, déjà disponibles dans certains pays, ont fait la preuve de leur efficacité dans les douleurs chroniques : le tapentadol, des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, la toxine botulique de type A...

La place des diverses techniques de neuromodulation (stimulations électriques médullaires ou corticales par voie implantée) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques rebelles devrait continuer à s'accroître.

Le principal défi est maintenant de développer et valider de nouveaux outils permettant d'identifier les répondeurs potentiels aux nouveaux traitements.

La douleur chronique, définie comme une douleur quotidienne persistant depuis plus de trois mois, concerne plus d'un Français sur trois.¹ Malgré des progrès indéniables concernant tant le diagnostic que l'évaluation des différents types de douleurs chroniques, leur prise en charge thérapeutique constitue toujours un défi majeur dans la mesure où moins de 50 % des patients sont soulagés de façon satisfaisante avec les différents traitements disponibles aujourd'hui. Un défi à relever.

Quels nouveaux médicaments pour les douleurs chroniques ?

Des traitements émergents ont fait la preuve de leur efficacité, et certains d'entre eux sont d'ores et déjà disponibles dans certains pays.

Le tapentadol (disponible dans plusieurs pays européens mais pas encore en France) est une molécule originale possédant des propriétés opiacées et inhibitrices de la recapture des monoamines.² Cette molécule, qui sera soumise aux mêmes règles de prescription que les morphiniques, devrait être indiquée dans la prise en charge des douleurs d'intensité modérée à sévère, incluant possiblement les douleurs neuropathiques.

Des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, dont le rôle dans les processus nociceptifs a été bien démontré, ont fait l'objet d'études positives dans le traitement de la douleur neuropathique et de la spasticité liées à la sclérose en plaques et sont d'ores et déjà disponibles au Canada et en Grande-Bretagne sous forme d'une association de delta-9-tétrahydrocannabinol et de cannabidiol administrée par voie transmuqueuse.³

On peut également mentionner ici la toxine botulinique de type A utilisée de longue date pour le traitement de la dystonie et de la spasticité focale, qui possède également des effets analgésiques de très longue durée (au moins 3 mois), indépendants

* Inserm U987, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
didier.bouhassira@apr.aphp.fr

de son action sur la contraction musculaire, après administration sous-cutanée chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques focales.⁴

L'analyse approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à l'hyperexcitabilité des fibres de la douleur (nocicepteurs) au cours des processus inflammatoires ou après une lésion nerveuse a permis d'identifier de multiples cibles potentielles. Parmi les molécules dont le développement clinique est le plus avancé, on peut citer les antagonistes des récepteurs de la bradykinine, les antagonistes des récepteurs P2X3 de l'ATP, ou les inhibiteurs de la neurotrophine *Nerve Growth Factor* (NGF), qui ont déjà fait l'objet d'études positives de phase III dans le traitement des douleurs de l'arthrose. D'autres pistes intéressantes concernent les antagonistes de diverses cytokines pro-inflammatoires, les inhibiteurs des récepteurs de la famille *Transient Receptor Potential* (TRP), dont le récepteur de la capsaïcine (TRPV1), ou encore les inhibiteurs des récepteurs *Acid Sensing Ionic Channel* (ASIC) des protons.

D'autres molécules ciblant les canaux ioniques (sodiques, potassiques ou calciques) pourraient permettre d'agir directement sur les mécanismes générateurs et la transmission des signaux nociceptifs. Beaucoup de travaux concernent les antagonistes sélectifs de certains sous-types de canaux sodiques (Nav1.7, Nav1.8 et Nav1.9). À l'inverse des anesthésiques locaux (qui sont des bloqueurs non sélectifs des canaux sodiques), ces nouveaux médicaments pourraient être administrés également par voie systémique.⁵

Les mécanismes de la sensibilisation centrale (hyperexcitabilité durable des neurones nociceptifs centraux), qui joue un rôle capital dans la pérennisation de la douleur, ont eux aussi fait l'objet de multiples travaux⁶ qui ont conduit à l'identification de nombreuses cibles pharmacologiques originales. Beaucoup d'espoirs sont fondés notamment sur divers antagonistes des récepteurs du glutamate, des agonistes GABAergiques, des agonistes nicotiniques ou encore des inhibiteurs des récepteurs aux chimiokines, qui permettraient de réduire l'activation microgliale, dont on a bien démontré aujourd'hui le rôle majeur dans le développement et le maintien de la sensibilisation centrale.⁷

Nouveaux traitements non pharmacologiques

La place des diverses techniques de neuromodulation (stimulations électriques médullaires ou corticales par voie implantée) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques rebelles devrait continuer à s'accroître, grâce notamment à des développements techniques qui permettront de réduire encore le risque opératoire et d'améliorer la fiabilité des différents dispositifs disponibles aujourd'hui.⁸ Outre ces techniques qui restent relativement invasives, deux nouvelles méthodes de stimulations cérébrales non invasives, la stimulation magnétique transcrânienne

répétitive et la stimulation électrique directe par voie transcrânienne, devraient connaître, elles aussi, un développement important.

D'abord utilisée dans le domaine de la recherche en neurosciences, puis comme moyen d'exploration fonctionnelle du système moteur, les applications cliniques de la stimulation magnétique transcrânienne ont été envisagées dès les années 1980. Outre le traitement de la dépression qui est d'ores et déjà reconnu dans plusieurs pays dont les États-Unis, de nombreuses études indiquent que le traitement des douleurs pourrait constituer une nouvelle application majeure de ce type d'approche.⁹ À l'instar des stimulations électriques implantées, les stimulations non invasives (magnétiques ou électriques) transcrâniennes du cortex moteur primaire ont des effets analgésiques chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, d'un syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) ou encore de douleurs diffuses liées à une fibromyalgie. De façon intéressante, il a été montré, au moins pour la fibromyalgie, que les effets antalgiques des stimulations magnétiques transcrâniennes pouvaient être maintenus sur de longues périodes en utilisant des stimulations mensuelles.¹⁰

Vers une meilleure individualisation de la prise en charge des douleurs chroniques

Il ressort des travaux les plus récents que les douleurs chroniques sont sous-tendues par de nombreux mécanismes physiopathologiques qui reflètent vraisemblablement la très grande hétérogénéité des syndromes cliniques.

En conséquence, il est peu vraisemblable que les molécules en développement, dont les cibles sont en général très spécifiques, soient efficaces sur l'ensemble des patients.

Aussi, le principal défi auquel sont confrontés les cliniciens aujourd'hui est-il de développer et valider de nouveaux outils permettant d'identifier les réponders potentiels à ces nouveaux traitements. Plusieurs stratégies sont envisagées, mais une des plus simples s'appuie directement sur la sémiologie. Il est possible en effet d'identifier différents sous-groupes de douleurs neuropathiques en s'appuyant uniquement sur les mots utilisés par les patients pour décrire leurs douleurs (brûlures, décharges électriques, douleur aggravée par le froid ou le frottement, etc.).¹¹ Ces sous-groupes de patients susceptibles de répondre de façon différentielle aux traitements peuvent être aisément identifiés au moyen de questionnaires très simples¹² qui peuvent être utilisés tant en recherche clinique qu'en pratique quotidienne.

Conclusion

La médecine de la douleur, en passe de devenir une spécialité médicale à part entière, a connu une évolution remarquable au cours des deux dernières décennies. Le dynamisme de la

recherche, tant expérimentale que clinique, dans ce domaine devrait déboucher sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'accroissement de l'arsenal thérapeutique nécessitera une plus grande précision et expertise des praticiens dans l'évaluation des différents syndromes douloureux de façon à véritablement individualiser la prise en charge de chaque patient. •

D. Bouhassira déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Pfizer, Lilly, Astellas, Sanofi Pasteur MSD et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Pfizer, Lilly, Astellas.

SUMMARY Management of chronic pain in the future

The major development of experimental and clinical pain research over the last two decades should result in the development of new treatment strategies. In the future, the management of chronic pain should rely both on new molecules targeting specific pathophysiological mechanisms and new non pharmacological approaches, such as non invasive transcranial magnetic stimulation, acting on endogenous pain modulatory systems. The variety of new treatment options should allow a more efficacious management of chronic pain, tailored to each patient's profile.

RÉSUMÉ Avenir de la prise en charge de la douleur chronique

Les évolutions majeures de la recherche expérimentale et clinique sur la douleur au cours des deux dernières décennies devraient déboucher sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. La prise en charge des patients s'appuiera à la fois sur de nouvelles molécules ciblant des mécanismes très spécifiques et sur de nouvelles approches non médicamenteuses, comme les techniques non invasives de stimulations magnétiques transcrâniennes qui agissent sur les systèmes endogènes de modulation de la douleur. L'accroissement et la diversification de l'arsenal thérapeutique devraient permettre une prise en charge plus efficace et beaucoup plus individualisée des patients.

RÉFÉRENCES

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-7.
2. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804-18.
3. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:735-44.
4. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274-83.
5. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:325-47.
6. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-15.
7. Tsuda M, Beggs S, Salter MW, Inoue K. Microglia and intractable chronic pain. *Glia* 2013;61:55-61.
8. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 2011;7:699-709.
9. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;1:337-44.
10. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152:1478-85.
11. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 2011;152:S74-83.
12. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108:248-57.

JOURNÉES
NATIONALES

de

MÉDECINE
GÉNÉRALE

JNMG²⁰₁₃

12^e édition

RETENEZ
CETTE DATE

les
10, 11 & 12
octobre 2013

CNIT PARIS LA DÉFENSE